

たんとう せんせい なまえ でんわばんごう
【担当の先生の名前と電話番号】

びょういん なまえ 病院の名前	おおさかだいがくいがくぶふそくびょういん 大阪大学医学部附属病院
でんわばんごう 電話番号	06-6879-3753
たんとう せんせい なまえ 担当の先生の名前	うえの たけひさ 上野 豪久
そうだんしつ 相談室	しょうにせいいくげ かいきょく 小児成育外科医局

同意書

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目 : 腸管不全の予後因子に関する調査

私は、上記研究題目における研究に (研究対象者氏名) が参加するにあたり、担当医から以下の項目について、説明文書および口頭にて説明を受け、私の自由意思による参加の中止が可能であることを含め理解しましたので、この研究に参加することに同意します。

私は、本研究の説明を受け理解した項目について、の中にレを記入しました。

- 同意が任意のものであり、同意しない場合も不利益をうけないこと
- 参加した後でも、撤回がいつでも可能であり、その場合も不利益を受けないこと
- 研究の目的、意義及び期間 方法 (研究対象者として選定された理由 等)
- 期待される結果及び起こりうる危険性・不便
- 個人情報の取扱い 研究終了後の対応・研究成果の公表
- 試料(資料)の保存及び使用方法並びに保存期間(研究終了後の(試料)資料の取扱い)
- 費用負担に関すること 補償の有無
- 研究の資金源
- 研究の開示 研究結果の提供
- 知的財産権等の帰属 共同研究の場合のその内容
- 問い合わせ先 (研究機関名・研究者等の氏名、職名・連絡先 等)
- 代諾者から同意を受ける場合は、研究の重要性、必要不可欠性

本人署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

代諾者署名 (続柄) : _____ () (印)

立会人署名 (続柄) : _____ () (印)

私は担当医として、今回の研究について上記の項目を説明し、インフォームド consent が得られたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可)

同意撤回書

大阪大学医学部附属病院長 殿

研究題目 : 腸管不全の予後因子に関する調査

私は、上記研究題目における研究に (研究対象者氏名) が参加するにあたり、担当医から説明を受け、十分理解し同意しましたが、私の自由意思による参加の中止も自由であることから、この研究参加への同意を撤回したく、ここに同意撤回書を提出します。

本人署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

代諾者署名 (続柄) : _____ () (印)

立会人署名 (続柄) : _____ () (印)

私は担当医として、今回の研究について、同意が撤回されたことを認めます。

担当医署名 : _____ (印)

署名年月日 : 西暦 年 月 日

同席者署名 : _____

(複数署名可) _____

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

分担研究報告書

乳児発症の腸管不全・肝障害に関する研究：

（H24－難治等（難）－一般－015）

分担研究者 仁尾 正記 東北大学大学院 医学系研究科 小児外科学分野 教授

研究協力者 和田 基 東北大学大学院 医学系研究科 小児外科学分野 准教授

研究要旨

【研究目的】 新生児、乳児期（1歳未満）に発症した腸管不全症例（以下、乳児例）における腸管不全関連肝機能障害（intestinal failure associated liver disease = IFALD）の発症、生存率などの治療成績、栄養管理、入退院の推移、静脈栄養からの離脱などの実態を解明するための調査、解析を行った。

【研究方法】 平成 23 年度厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究によって調査された腸管不全 354 例のデータのうち、発症年齢が 1 歳未満の乳児例 231 例のデータを抽出し、転帰（生存）、IFALD の発症、小腸移植の必要性に関連する因子と観察期間内の経過について後方視的に解析した。

【研究結果】 乳児例 231 例の内訳は短腸症候群(SB)が 106 例、運動機能障害(MD)が 117 例であった。観察期間中に発症した 119 例の発症後 1 年、3 年、5 年生存率はそれぞれ、85.3%、75.0%、71.7%で、主な死亡原因は肝不全、敗血症であった。乳児例は小児（1歳以降に発症）及び成人例との比較において生存率、IFALD の発症率に有為差を認めなかったが、有意に MD が多く、回盲弁の無い症例が少なく、腸管切除、減圧用胃瘻、腸瘻造設術を受けていない症例が多かった。また経口摂取が可能で、QOL の保たれている症例が多い一方、肝機能、腎機能異常を認める症例が多かった。IFALD の発症に関与する因子として、残存小腸(cm) (HR 0.97 (0.94-1.00))、身長 (HR 0.96 (0.93-0.99))、経管栄養 (HR 3.13 (1.03-9.55))、および総蛋白 TB (mg/dl) (HR 1.25 (1.11-1.41))、直接ビリルビン DB (mg/dl) (HR 1.35 (1.14-1.60))、ALB (g/dl) (HR 0.50 (0.26-0.98)) 血小板 (万/mm³) (HR 0.92 (0.88-0.97)) を認めた。観察期間中に静脈栄養を開始した乳児例の 15.6%に静脈栄養からの離脱が得られた。離脱に関与する因子として、腸管不全の分類(SB) HR 4.64 (0.98-21.89)、カテーテル感染 HR 0.17 (0.05-0.61)、Alb (g/dl) HR 4.57 (1.17-17.88) との相関を認めた。

【結論】本邦における乳児腸管不全の発生数とその実態はこれまで不明であったが、今回の研究により、生存、IFALDの発症、小腸移植の必要性、静脈栄養からの離脱に関連する因子と経過などについての詳細が明らかとなった。重症例の成績向上には、残存腸管の機能を最大限に活用し、IFALD、敗血症などの合併症を予防・治療するとともに、小腸移植の必要な症例に対しては適切にその適応と時期を考慮する治療戦略が重要と考えられた。

A. 研究目的

小児腸管不全のなかでも先天性あるいは新生児、乳児期に発症した腸管不全は肝機能障害（腸管不全関連肝機能障害＝intestinal failure associated liver disease (IFALD)）を来たしやすく、その治療が困難であることが知られている。不可逆的肝不全を来した腸管不全症例は肝臓-小腸同時移植あるいは多臓器移植の適応となるが¹⁾、体格の小さい小児の場合、小児脳死ドナーからの移植が事実上制限されている日本国内でこれらの症例を救命することは極めて困難である。新生児、乳児期に発症した腸管不全の治療成績、予後の解析を行った。

B. 研究方法

平成23年度厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究によって調査され、データセンターに登録された腸管不全のうち、発症年齢が1歳未満の症例データを抽出し、解析した。5年間の後方視的観察研究であり、データの匿名化、対象、評価方法、研究体制、研究対象者のプライバシー保護などの詳細は主研究に準じる。

対 象：高カロリー輸液を必要とする、腸管不全症例を対象とした。2006年1月1日～2011年6月30日に各施設で診療した症例を対象とした。全症例354例のうち、発症年齢が1歳未満の231例のデータを抽出し、解析した。

評価方法（項目）

- ① 転帰（生存または死亡）
- ② IFALDの発症
- ③ 小腸移植の必要性

④ 経過時間毎の臨床症状

⑤ 高カロリー輸液からの離脱

これらの項目に関連する因子として、性別、発症年齢、腸管不全の分類、残存小腸(cm)、回盲弁の有無、身長、体重、BMI、外科治療の有無、内科的治療、栄養管理の内容、カテーテル関連合併症、腎機能障害、肝機能障害、総、間接ビリルビン(TB, DB)、AST, ALT, 総蛋白(TP)、BUN, Cre, PT-INR, 血小板数などの検査項目について評価を行った。生存率、静脈栄養離脱率はKaplan-Meier法を用い、生存、IFALD発症などに関連する因子の解析は単変量Cox回帰分析を行い、ハザード比(HR)(95%信頼区間)Wald検定のp値を算出した。発症からの経過時間毎の臨床症状、検査所見では、定性変数に χ^2 検定、定量変数にはWilcoxon-Mann-Whitney検定のp値を算出した。

C. 結果

63施設より354例の調査票を得た。発症年齢が1歳未満の症例(乳児例)は231例で、これらを対象に解析を行った。

男女比は108例(46.8%):123例(53.2%)

短腸症候群(SB)が106例、運動機能障害(MD)が117例であった。

原疾患は中腸軸捻転(38)、小腸閉鎖症(37)、壊死性腸炎(10)、腹壁破裂(7)、その他SB(14)、ヒルシュスプルング病類縁疾患(58)、CIIPS(16)、ヒルシュスプルング病(30)、MMIHS(14)、難治性下痢(3)、その他MD(3)であった。

発症年齢の平均は 0.1 ± 0.1 歳であることから、ほとんどの症例が先天性あるいは新生児発症であった。

調査票記入時の年齢は 7.9 ± 7.5

(0.4-38.0) 歳。発症からの経過期間とはほぼ同じであった。

身長は 103.0 ± 32.4 (45.0-173.3) cm、体重は 18.5 ± 13.0 (1.6-57.3) kg、BMI 15.8 ± 5.8 (9.2-89.1) であった。

残存小腸の長さは 60.1 ± 51.1 cm、回盲弁無し (94 例 40.7%)、有 (112 例、48.5%) 欠側 (25 例 10.8%) であった。

外科治療として、腸管切除が 134 例 (58.0%) に、胃瘻造設が 22 例 (9.5%)、腸瘻造設が 146 例 (63.2%) (このうち減圧用の胃瘻、腸瘻は SB の 17 例、MD の 64 例に造設された)、腸管延長術が 10 例 (4.3%)、その他の手術が 117 例 (50.6%) に行われていた。

内科的治療としては、腸運動改善薬が 70 例 (30.3%)、プロバイオティクスが 151 例 (65.4%)、その他 (成長ホルモン、グルタミン、漢方薬など) は 122 例 (52.8%) に使用されていた。

栄養法は経口栄養が 185 例、経管栄養が 53 例、中心静脈栄養は 147 例、静脈注射用脂肪製剤は 82 例 (回答の得られた 55.8%) で施行されていた。

中心静脈栄養は 133 例 (回答の得られた 90.5%) で継続中であり、離脱が得られたのは 5 例 (SB 4 例、MD 1 例、3.4%) のみであった。

QOL (quality of life) については、死亡例を除く 199 例の解析において、入院中が 36 例 (18.1%)、外来通院中が 156 例 (78.4%)、125 例に 1 年以内に、 3.8 ± 4.0 ヶ月の入院を要していた。

Performance status (PS) は 0: 56 例 (28.1%)、1: 78 例 (39.2%)、2: 32 例 (16.1%)、3: 7 例 (3.5%)、4: 17 例 (4.0%) であった。

経口摂取は 139 例 (69.8%) で可能、25 例 (12.6%) で制限あり、20 例 (10.1%) で少量のみ、8 例 (4.0%) で不可能であった。

ストマ (人工肛門) は 76 例 (38.2%) の症例で有していた。

主治医の意見として、現在小腸移植が必要と回答された症例は 16 例 (8.0%) で、将来的に必要と回答された症例は 45 例 (22.6%) であった。

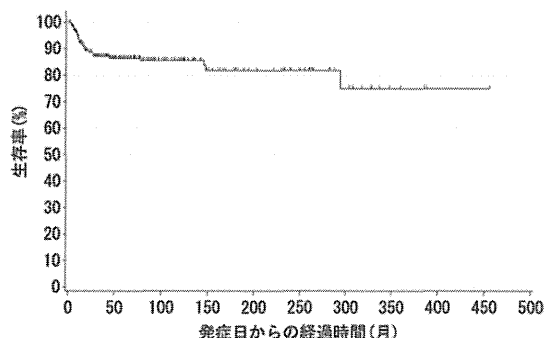
腸管不全関連の合併症は、カテーテル感染症を 160 例 (69.3%) に認め、中心静脈ルートの閉塞を 66 例 (28.6%) に認めた。

肝機能異常は 125 例 (45.5%) に認め、腎機能障害は 24 例 (10.4%) に認めた。IFALD を① $\text{Bil} \geq 2\text{mg/dl}$ の黄疸、②食道静脈瘤などの顕性の門脈圧亢進症の存在、③肝生検で線維化、肝硬変を認める、いずれかを認める場合と定義すると、調査期間中に発症した乳児腸管不全 122 例中、20 例 (16.4%) に発症した。

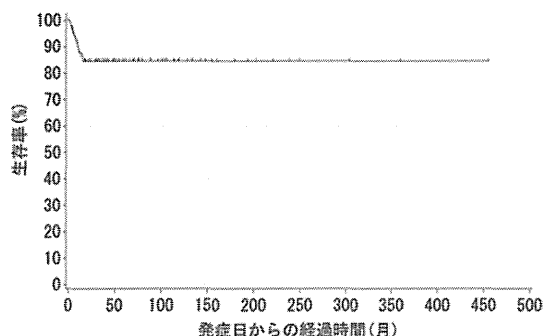
調査期間中 32 例 (SB 15 例、MD 17 例) に死亡を認めた。主な死亡原因は肝不全 10 例、敗血症 7 例であった。消化管出血、多臓器不全を含めると乳児発症腸管不全に関連した死亡の約半数は IFALD に関連した死亡であった。

生存曲線を示す。

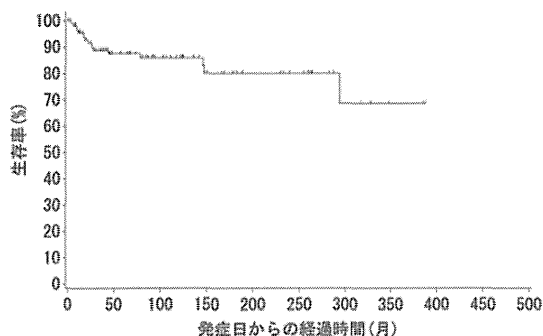
全症例 (n=231)



短腸症候群 SB (n=106)

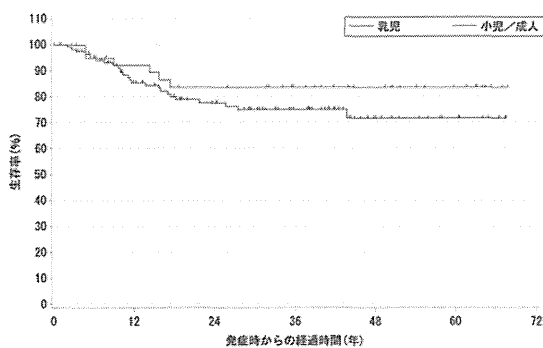


運動機能障害 MD (n=117)



SBが発症より約2年以降、生存曲線がプラトーとなるのに対し、MDでは、ほぼ指数関数的に右下がりの曲線を描く。

Biasを排除し、乳児発症腸管不全の正確な生存率を算出するため、観察期間中に発症し、生存時間解析可能な119例の生存曲線を算定し、小児(1歳以上18歳未満発症)/成人(18歳以上発症)症例と比較した。



乳児症例の発症後1年、3年、5年生存率はそれぞれ、85.3%、75.0%、71.7%であった。

観察期間中に発症した乳児症例(n=122)と小児及び成人症例(n=42)との比較にお

いて生存率、IFALDの発症率に有意差を認めなかった。患者特性の比較において、乳児症例は小児/成人症例と比較して、有意にMDが多く、回盲弁の無い症例は少なく、腸管切除、減圧用胃瘻、腸瘻造設を受けていない症例が多かった。経口摂取が可能で、QOLの保たれている症例が多い一方、肝機能、腎機能異常を認める症例が多かった。

観察期間中に発症した乳児症例(n=122)における生存率に関連する因子として、発症年齢(HR 110.3 95%信頼区間(8.03->999.99, p=0.0004)、身長(HR 0.88(0.84-0.92) P<0.0001)、体重(HR 0.53(0.42-0.67) P<0.0001)、経口栄養有(HR 0.16(0.07-0.35), P<0.0001)、経管栄養有(HR 3.35(1.55-7.23) P=0.0021)、静脈栄養有(HR 12.94(1.75-95.65) P=0.0121)、肝機能異常有(HR 8.01(1.89-33.95) P=0.0047)、腎機能異常有(HR 5.66(2.10-15.28) P=0.0006)および総ビリルビン(TB)値(mg/dl)(HR 1.20(1.12-1.28) P<0.0001)、直接ビリルビン(DB)値(mg/dl)(HR 1.23(1.14-1.33) P<0.0001)、AST(UI/L)/100(HR 1.15(1.06-1.25) P=0.0015)、総蛋白(TP)値(g/dl)(HR 0.31(0.21-0.46) P<0.0001)、アルブミン(ALB)(g/dl)(HR 0.16(0.09-0.29) P<0.0001)、尿素窒素(BUN)値(mg/dl)(HR 1.05(1.02-1.07) P<0.0001)、PT-INR(HR 1.31(1.11-1.55) P=0.0002)、血小板(万/mm³)(HR 0.93(0.89-0.96) P=0.0001)などの検査値と相関を示した。

同様に、IFALDの発症に関与する因子として、残存小腸(cm)(HR 0.97(0.94-1.00) p=0.0266)、身長(HR 0.96(0.93-0.99) P=0.0249)、経管栄養(HR 3.13(1.03-9.55) P=0.0283)、およびTB(mg/dl)(HR 1.25

(1.11-1.41) $P=0.0003$ 、DB (mg/dl) (HR 1.35 (1.14-1.60) $p=0.0004$)、ALB (g/dl) (HR 0.50 (0.26-0.98) $P=0.0438$) 血小板 (万/mm³) (HR 0.92 (0.88-0.97) $P=0.0001$) と相関した。

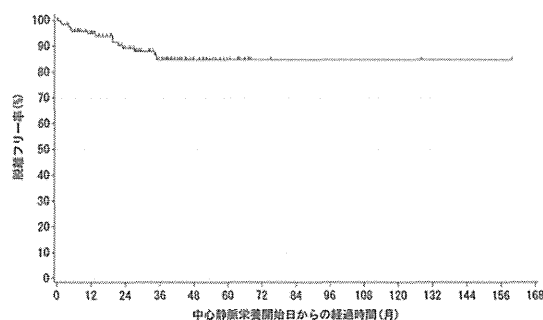
乳児症例全体 (n=231) では、上記の他に体重 (HR 0.96 (0.92-1.00) $P=0.0465$)、静脈栄養 (HR 2.65 (1.00-8.27) $P=0.0491$)、経口摂取可能 ($P=0.0056$)、PS ($P=0.0033$)、腎機能異常 (HR 5.23 (1.79-14.71) $P=0.0022$) および AST (UI/L) (HR 1.00 (1.00-1.01) $P=0.0333$)、ALT (UI/L) (HR 1.01 (1.00-1.01) $P=0.0081$)、TP (g/dl) (HR 0.49 (0.31-0.74) $p=0.0007$) と相関した。

乳児症例全体 (n=231) における現在の小腸移植の必要性との相関は、診療形態 (入院/外来) のみ入院において HR 7.13 (1.81-30.60) $p=0.0038$ のみに認めた。

発症から経過時間毎の臨床症状、検査所見を3年毎にみても、診療形態は入院中が44.9% (0-36ヶ月、n=62)、6.3% (36-72ヶ月、n=69)、11.6% (72ヶ月以降、n=100) ($p<0.0001$)、以下同様に過去1年間の入院なし、16.7%、41.3%、37.6% ($p=0.0173$)、PS=0 22.9%、39.6%、27.7% ($p<0.0001$)、中心静脈ルートの閉塞なし80.7%、82.1%、55.2% ($p=0.0001$)、中心静脈ルート血管の開存本数 5.8 ± 0.4 、 5.7 ± 0.7 、 4.7 ± 1.9 ($p<0.0001$)、肝機能障害なし35.5%、39.7%、56.0% ($p=0.0196$)、AST (UI/L) 146.5 ± 343.6 、 74.1 ± 76.7 、 45.4 ± 25.7 ($p=0.0001$)、TP (g/dl) 5.7 ± 0.8 、 6.4 ± 1.0 、 6.7 ± 0.7 ($p<0.0001$)、Cr (mg/dl) 0.34 ± 0.57 、 0.34 ± 0.41 、 0.56 ± 0.96 ($p<0.0001$)、血小板 (万/mm³) 27.1 ± 11.8 、

27.0 ± 13.8 、 24.0 ± 13.0 ($p=0.0392$) において有意な変化を認めた。

観察期間中に静脈栄養を開始した乳児発症腸管不全症例 (n=87) の静脈栄養離脱に関する解析結果を下記に示す。



5年間で15.6%の静脈栄養からの離脱が獲得されており、離脱に関与する因子としては、腸管不全の分類としてSBでHR 4.64 (0.98-21.89) $p=0.0527$ 、カテーテル感染歴有でHR 0.17 (0.05-0.61) $p=0.0064$ 、Alb (g/dl) HR 4.57 (1.17-17.88) $p=0.0291$ で相関を認めた。

D. 考察

本邦における小児腸管不全症例、特に先天性あるいは新生児、乳児期に発症した腸管不全症例の発生数とその実態はこれまで不明であった。

平成23年度厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、小腸機能不全の治療指針の作成に関する研究の分担研究における考察において、本邦小児腸管不全の20~40%を網羅していると推測し、1歳未満に発症の腸管不全の発生数を年間65~130例と推定した。トロントからの先天性/新生児発症の短腸症候群の発生頻度は10万出生に24.7例と報告されており²⁾、これを本邦の年間出生数107万人に当てはめると先天性/新生児発症の短腸症候群だけで

年間約 250 例発生すると算定される。

今回の研究により、乳児発症の腸管不全症例における生存、IFALD の発症、小腸移植の必要性、静脈栄養からの離脱に関連する因子と観察期間内の経過についての詳細が明らかとなった。

観察期間中に発症した乳児腸管不全症例の生存解析を再検討したところ、生存率はやはり約 70%であった。これは欧米における成績と同等～やや良好な結果であった。

乳児期腸管不全症例の死亡原因の多くは IFALD から進行した肝不全あるいは敗血症であった。肝不全による死亡症例の多くは 2～3 歳以下で、死亡時の体格は体重 10kg 以下である。こうした症例を救命するために、欧米では小児脳死ドナーからの肝臓-小腸移植あるいは多臓器移植が行われるが、本邦では改正臓器移植法施行以後も依然として小児脳死ドナーからの臓器提供はほとんど行われておらず、レシピエントに比し体格の大きい成人ドナーからの肝臓-小腸移植で対応することも技術的にもかなり困難であることを考慮すると、こうした症例を本邦で欧米と同じように救命することは極めて困難である。

最近、IFALD、特に小児腸管不全に合併する胆汁うっ滞(黄疸)を伴う IFALD に対し、 ω 3 系脂肪酸を多く含む精製魚油由来の静脈注射用脂肪製剤の効果が報告されている²⁾。この製剤は欧州では古くから静脈注射用脂肪製剤使用されているが、米国 FDA 未承認の製剤で、ボストン小児病院などを中心に小児の IFALD に対するオーファン薬として治験中である。北米を中心に試験的に小児の IFALD に対し使用されるようになって以来、IFALD による死亡率は 1/4～1/5 に減

少し、小児の肝臓-小腸移植あるいは多臓器移植実施数は近年、減少している。本邦においてもこの製剤が承認され、広く使用されることにより、小児 IFALD による死亡率が減少することが大いに期待される。

発症早期(乳幼児期)の IFALD の発症と肝不全による死亡を回避できた腸管不全症例も静脈栄養から離脱できない限り、頻度は発症早期よりも減少するものの IFALD や敗血症などのため一定の割合で死亡に至る可能性がある。SB 症例は残存腸管が極めて短い(一般的な目安として回盲弁のない場合は残存小腸が 40cm 未満、回盲弁のある場合は残存小腸 20 cm 未満)重症の症例を除き、静脈栄養から離脱できる可能性があるが、MD 症例の多くは静脈栄養から離脱困難である。静脈栄養からの離脱は MD 症例で SB 症例よりも有意に低い($p=0.0289$)。腸管不全の発症後 2～3 年以降の死亡率は SB 症例よりも MD 症例の方が高く、静脈栄養から離脱困難な重症 MD 症例の多くは小腸移植の適応と考えられる。

今回の研究では明らかになってはいないが、SB 症例の発症 2～3 年以降の死亡率は MD 症例よりも低いものの、胆汁うっ滞や肝胆道系酵素の上昇は目立たずに、肝線維化に伴う門脈圧亢進症がゆっくりと進行し、カテーテル感染症や消化管出血などを契機に急激に肝不全に至る症例が存在するため注意が必要である。こうした症例は肝臓-小腸移植の適応となり、適切に適応を判断し移植することにより救命可能である。

小児、なかでも特に乳児期発症の重症腸管不全の成績向上には、残存腸管の機能を最大限に活用し、IFALD、敗血症などの合併症を予防・治療するとともに、小腸移植の

必要な症例に対しては適切にその適応と時期を考慮する治療戦略が重要と考えられた。

<参考文献>

- 1) Kato T, Mittal N, Nishi S, Levi D, Yamashiki N, et al.: The role of intestinal transplantation in the management of babies with extensive gut resections. J. Pediatr. Surg. 38: 145-149, 2003.
- 2) Wales PW, De Silva N, Kim J, et al. Population-based estimates of incidence and mortality rates. J Pediatr Surg 39: 690-695, 2004
- 3) Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Robinson EM, Zhou J, Duggan C, Gura KM.: Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. Ann Surg. 2009; 250(3): 395-402

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueno T, Wada M, Hoshino K, Yonekawa Y, Fukuzawa M.: Current status of intestinal transplantation in Japan. Transplantation Proceedings. 2011; 43(6): 2405-7

2. 学会発表

- 1) 和田基、天江新太郎、西功太郎、工藤博典、山木聡史、佐々木英之、佐藤智行、福澤太一、田中祐、風間理郎、中村 恵美、仁尾正記

小児腸管不全の治療成績に関する検討・日本小児消化管機能研究会 (42) 鹿児島 2012. 2. 18

- 2) 和田基、工藤博典、佐々木英之、佐藤智行、西功太郎、福澤太一、田中祐、安藤亮、山木聡史、佐藤則子、宮城重人、川岸直樹、関口悟、仁尾正記. 小腸移植におけるドナー、グラフト評価・管理の現状と将来の課題・日本小腸移植研究会 (24) 京都 2012. 3. 17
- 3) 和田基、工藤博典、山本聡史、仁尾正記・小腸移植の現状・日本外科学会定期学術集会 (112) 千葉 2012. 4. 12-14
- 4) 工藤博典、和田基、佐々木英之、佐藤智行、西功太郎、福澤太一、田中祐、安藤亮、山木聡史、仁尾正記・小腸移植におけるグラフトストマの取扱い：造設・変更・閉鎖・日本小児ストーマ・排泄管理研究会 (26) 仙台 2012. 4. 28
- 5) 和田基、工藤博典、佐々木英之、佐藤智行、西功太郎、福澤太一、田中祐、山木聡史、佐藤則子、宮重人、川岸 直樹、関口悟、仁尾正記・小腸移植の現状と未来・日本小児外科学会学術集会 (49) 横浜 2012. 5. 14-16

G. 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

小腸機能不全の小腸リハビリにおける外科的内科的治療に関する研究：

（H24－難治等（難）－一般－015）

研究協力者 星野 健 慶應義塾大学医学部 小児外科 講師

研究要旨

小腸運動機能不全症例 147 例中 21 例が死亡した。CIIPS 以外は生直後から短期間で病態が増悪していた。生存例のうち 14% は完全 CV 依存であり、将来の小腸移植候補と考えられた。それ以外は腸管リハビリテーション積極導入のよい適応と考えられた。今後、小腸機能不全全体の腸管リハビリテーションと予後、QOL との関連について解析を進めていく。

A. 研究目的

本研究（腸肝不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究）の主目的は腸管不全患者において、移植適応を適切に判断し小腸移植の推進を行う一方、小腸移植技術の成績の向上、治療の標準化を図るべく、全国調査を行ったうえで生検試料も含めて登録事業を行い、治療指針の策定と、治療の標準化を行うことである。そのうち、分担研究として本研究において抽出しえた小腸機能不全患者に対する小腸リハビリテーションの実際を内科的、外科的治療の両面から解析し、小腸不全患者の予後との関連、治療指針の基礎データの作成および、小腸移植適応ガイドラインのための基礎的データの抽出を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1) 研究デザイン

過去5年の後方視的観察研究とした。日本小児外科学会認定施設、日本小腸移植研究会、日本在宅静脈経腸栄養研究会の会員施設のうち、応諾の得られた施設に調査票を送付して症例登録を行った。各調査対象施設は連結可能匿名化を行った上で調査票をデータセンターに送付した。

2) 対象および評価方法

a) 小腸機能不全治療指針の作成にあたり、まず、小腸不全患者の現状を把握する必要がある。今回実施した2次調査のデータをもとに、予後が把握しづらい「小腸運動機能不全」をきたす疾患群のデータからそれらのquality of life(QOL)に焦点をあて、検討した。2次調査から得られたデータのうち、「運動不全」症例を抽出し、この疾患

群を対象とした。QOLを評価する項目として、疾患の内訳、転帰、年齢、中心静脈栄養の依存度を調査した。

b) 2次調査で得られた静脈栄養を6カ月以上継続して実施している小腸機能不全と診断された全症例を対象とする。小腸機能不全患者の身長、体重、BMI、カテーテル閉塞、カテーテル感染、骨年齢、Tanner Stage、血液生化学検査、経口・経管栄養摂取、静脈栄養の内容、脂肪製剤、薬剤（probiotics、腸管運動改善薬、H2blocker,PPI）、種々の外科治療、発達検査、その他成長発育に関するホルモン検査を原疾患ごと（短腸症候群、腸管運動障害群、その他）に解析する。

C. 研究結果

a) 運動機能不全症例は147例集計された。これらの147例中14%の21例が死亡、126例が生存していた。

・死亡例について

死亡例の疾患内訳は全体の疾患内訳とほぼ同様であり、疾患による差異はみられない。死亡原因については、20%が記載がなく、正確ではないが、小腸不全の管理上問題となる敗血症、肝不全が半数以上を占めた。死亡時年齢を疾患別にみると、CIIPSについては、治療開始年齢がほかの疾患に比べて高い傾向がみられた。死亡例における栄養投与経路は、そのほとんど(91%)が中心静脈栄養に頼っており。これらの死因は敗血症、肝不全といったCVに起因するものであった。一方、CVの完全離脱症例も死亡例に2例含まれており、これらの死因は、重症脱水、肺炎であった。

・生存例のQOLについて

経口が可能であり、CV依存度が低いものがよりQOLが高いと考えると、CV完全離脱症例30%、経口栄養50%以上症例21%と全体の51%に相当する。

生存例の栄養投与経路別で現在年齢を検討した。CV完全離脱例は中央値9.9歳(0.3~36.3歳)、50%以上経口可能症例は中央値6.4歳(0.3~31.7歳)、CV依存50%以上の中央値6.4歳(0.3~64.6歳)、完全CV依存例は14.6歳(1.2~40.4歳)であった。治療期間はそれぞれ、中央値で6.7年、4.9年、3.5年、10.1年であった。

a) 現在、解析中である。

D. 考察

・死亡例について

機能不全の中でもヒルシュ類縁疾患は死亡までの治療期間が最も短く、病態は急速に増悪すると考えられ、救命のためには、初期治療が重要であることが示唆された。

・生存例のQOLについて

生存例の49%がCVに頼った生活を強いられている。特に生存例の14%を占める完全中心静脈栄養で生活している患者の治療期間は中央値で10年を超えている。長期CV栄養による合併症はいずれ必発であり、現在の生存例のQOLが保たれる可能性は低く、近い将来、小腸移植治療を考慮すべき集団と位置付けることができる。CV依存度が50%以上症例は35%にみられるが、治療期間はまだ3.5年であり、今後の腸管リハビリテーションの積極的な導入によっていかにこれらをCV離脱へもっていくかがQOL向上の鍵となると考えられる。

E. 結論

今回の小腸機能不全の全国調査によって、予後の把握しにくい運行機能不全患者の初期治療の重要性、腸管リハビリテーションの有用性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 星野 健【最先端医療の進歩-臓器移植・再生医療・遺伝子治療】臓器移植の進歩
総論：小児臓器移植の現状．小児科診療．2012;75(1):11-6.
- 2) 星野 健, 清水 隆弘, 石濱 秀雄, 狩野 元宏, 藤村 匠, 高里 文香, 富田 紘史, 下島直樹, 藤野 明浩, 篠田 昌宏, 尾原 秀明, 田邊 稔, 加藤 友朗, 北川 雄光, 黒田 達夫.
小腸移植の適応と将来への展望・わが国の生体小腸移植の現状と将来の展望．移植．2012;47(総会臨時):168.

2. 学会発表

- 1) 星野健:小腸移植の適応と将来への展望「わが国の生体小腸移植の現状と将来の展望」第48回日本移植学会総会 2012.9.22
- 2) Hoshino K., Shimojima N., Itano S., Shinoda M., Matsubara K., Obara H., Kawachi S., Fuchimoto Y., Tanabe M., Kitaawa Y., Kuroda T. Management of living Donor Liver Transplantation in Children-Focusing on Post-Transplant Progressive Graft Fibrosis with or without Clinical Graft Dysfunction. 24TH INTERNATIONAL CONGRESS OF THE TRANSPLANTATION SOCIETY. 2012/7/15-19, BERLIN

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

クローン病による腸管不全の調査に関する研究：

（H24－難治等（難）－一般－015）

分担研究者 藤山 佳秀 滋賀医科大学 医学系研究科 消化器内科 教授
分担協力者 馬場 重樹 滋賀医科大学 医学系研究科 消化器内科 助教

研究要旨

クローン病は原因不明の疾患であり、消化管に慢性的な炎症を起こす。病状が進行するとしばしば腸管狭窄や瘻孔形成を転機として複数回の手術を必要とする症例がある。広範な小腸切除や複数回の小腸切除が契機となり短腸症候群から腸管不全を来すことがある。

クローン病の腸管不全の進展予防には狭窄や瘻孔形成などの消化管障害の蓄積を以下に防ぐかが問題となる。近年、全消化管の粘膜治癒を達成しそれを長期に維持する（Deep Remission）ことが重要と考えられている。そのためには最適な生物学的製剤の投与による治療、病態への腸内細菌の関与を踏まえた probiotics による治療、ならびに免疫病態の解明が必要となる。

今回、我々は腸管不全の全国調査データのなかからクローン病患者を抽出し、短腸症候群や運動機能障害などとの比較を行い、クローン病を背景として発症した腸管不全症例の特徴や背景因子・予後などについて検討を加える。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
分担研究報告書

成人発症の短腸症候群の現況と予後調査に関する研究：

（H24－難治等（難）－一般－015）

分担研究者 貞森 裕 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 消化器外科 准教授

研究要旨

【研究目的】本研究の目的は、発症時に20才以上であった成人発症の短腸症候群患者を後方視的に解析し、その全体像を把握すると共に、小腸移植の適応患者を明確にすることである。

【研究方法】過去5年の後方視的観察研究とし、日本小児外科学会認定施設、日本静脈経腸栄養学会、日本小腸移植研究会の会員施設に対して、多施設共同研究としての症例登録を行う。対象は、現在高カロリー輸液を必要とする、短腸症候群と診断された全症例を対象とする。最終生存（または死亡）確認日、残存小腸の状況、栄養療法の内訳、中心静脈栄養の解析および他臓器障害の有無（肝障害、腎障害）について観察研究を行った。

【研究結果】63施設より195症例の短腸症候群（成人56例・小児26例・乳児106例）に対して検討を行った。成人発症の短腸症候群56例に関しては、平均観察期間190ヶ月において生存48例・死亡8例であり、発症時年齢32歳（中央値）・残存小腸の長さ80cm（中央値）であった。41例が中心静脈栄養から離脱できず、黄疸を伴った肝障害を3例に、中心静脈カテーテル閉塞を10例に認めた。

【結論】今回初めて腸管不全に関する全国調査が行われ、成人発症を含めた短腸症候群患者の症例数と現況を把握し得た。今後は短腸症候群患者に対する予後因子を特定するための前向き研究を行うと共に、小腸移植の適応判断に関する更なる検討が必要である。

Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果に刊行に関する一覧表

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Uchiyama H, Kayashima H, Matono R, Shirabe K, Yoshizumi T, Ikegami T, Soejima Y, Matsuura T, Taguchi T, Maehara Y.	Relevance of HLA compatibility in living donor liver transplantation: the double-edged sword associated with the patient outcome.	Clin Transplant	26 巻 5 号	P522-529	2012
Matsuura T, Kohashi K, Yanagi Y, Saeki I, Hayashida M, Aishima S, Oda Y, Taguchi T.	A morphological study of the removed livers from patients receiving living donor liver transplantation or adult biliary atresia.	Pediatr Surg Int	28 巻 12 号	P1171- P1175	2012
Saeki I, Tokunaga S, Matsuura T, Hayashida M, Yanagi Y, Taguchi T	A formula for determining the standard liver volume in children: a special reference for neonates and infants	Pediatr Transplant	16 巻 3 号	P244-249	2012
Alatas FS, Hayashida M, Matsuura T, Saeki I, Yanagi Y, Taguchi T	Intracranial hemorrhage associated with vitamin K-deficiency bleeding in patients with biliary atresia: focus on long-term outcomes.	J Pediatr Gastroenterol Nutr	54 巻 4 号	P552-557	2012

宮本 和俊、田口 智章	第48回日本小児外科学会学術集会ワークショップⅡ「Hirschsprung病術後の術式別排便機能」	日小外誌	48巻 1号	P22-24	2012
松浦 俊治、田口 智章	小腸移植の現況－九州初の脳死小腸移植を実施して－	福岡医学雑誌	103巻 8号	P151-158	2012
Funakoshi T, Yamashita K, Ichikawa N, Fukai M, Suzuki T, Goto R, Oura T, Kobayashi N, Katsurada T, Ichihara S, Ozaki M, Umezawa K, Todo S	A novel NF- κ B inhibitor, dehydroxymethylepoxyquinomicin, ameliorates inflammatory colonic injury in mice	J Crohns and Colitis	6巻 2号	P215-225	2012
Wakayama k, Fukai M, Yamashita K, Kimura T, Hirokata G, Shibasaki S, Fukumori D, Haga S, Sugawara M, Suzuki T, Taniguchi M, Shimamura T, Furukawa H, Ozaki M, Kamiyama T, Todo S.	Successful transplantation of rat hearts subjected to extended cold preservation with a novel preservation solution,	Transplant International.	25巻 6号	P696-706	2012
和田 基	小腸移植後の内視鏡所見	小児外科	44巻 3号	P235-239	2012
和田 基、工藤 博典、仁尾 正記	わが国の脳死小腸移植におけるドナー評価・管理の現状と将来の展望	Organ Biology	19巻 1号	P64-68	2012